

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000368

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 04 01718
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 May 2005 (13.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

26 AVR. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

1er dépôt

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

REMISE DES PIÈGES Réserve à l'INPI DATE 20 FEV 2004 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> OA04085/CB		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL ANDRAL Christophe - D.I.P.I 25-29 Quai Aulagnier 92600 ASNIERES France
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie		
2 NATURE DE LA DEMANDE <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Demande de brevet <input type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> ou demande de certificat d'utilité initiale 		Cochez l'une des 4 cases suivantes
		<input checked="" type="checkbox"/> N° _____ Date _____ / _____ / _____ <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ / _____ / _____ <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ / _____ / _____
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un composé modifiant la sécretion de l'interleukine 5, de l'interleukine 6 et/ou de l'interleukine 10 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.		
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »
Nom ou dénomination sociale		GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT,S.N.C.
Prénoms		
Forme juridique		SNC
N° SIREN		_____
Code APE-NAF		_____
Adresse	Rue	635,route des Lucioles Quartier des Clausonnes
	Code postal et ville	06560 VALBONNE - SOPHIA ANTIPO利斯
Pays		France
Nationalité		Française
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.47.56.48.80
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.47.56.73.88
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réervé à l'INPI

REMISE 20 FÉV 2004
DATE 75 INPI PARIS 34 SP
LIEU 0401718

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W /260899

6 MANDATAIRE			
Nom ANDRAL			
Prénom Christophe			
Cabinet ou Société L'ORÉAL			
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	25-29 Quai Aulagnier	
	Code postal et ville	92600	ASNIERES Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.48.80	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
Christophe ANDRAL			
20 Février 2004			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne le domaine du traitement de la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, utiles pour le traitement de la rosacée et comprenant à titre d'agent actif un composé modifiant et/ou inhibant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une relaxation vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial, les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement dans les follicules du visage.

Selon différents travaux, *Demodex folliculorum* aurait un rôle étiologique dans la rosacée (Erbagi et al., 1998, Int J Dermatol, vol.37, pages 421-425; Purcell et al, 1986, J Am Acad Dermatol, vol.15, pages 1159-1162; Sibenge et al., 1992, J Am Acad Dermatol, vol.26, pages 590-593). Il semble que *Demodex folliculorum* cause ou aggrave des réactions inflammatoires, se traduisant par des papules et des pustules, en bloquant les follicules pilo-sébacés du visage (Roihi et al., 1998, J Cutan Pathol, vol.25, pages 550-552). Ce parasite déclencherait par ailleurs une réponse immunitaire

humorale (Nunzi et al., 1980, Br J Dermatol, vol 103, pages 543-551; Manna et al., 1982, Br J Dermatol, vol 107, pages 203-208).

- La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.
- La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire:
- stade 1 des relaxations vasculaires (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redevient normale.
 - Ces « flushes » sont déclenchés par les changements de température (entraînant parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.
 - stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.
 - stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédons associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des topiques et des cosmétiques gras.
 - stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit progressivement.

Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide rétinoïque, le métronidazole. Le méthionidazole, ou (methyl- 2 nitro- 5 imidazolyl)- 2 ethanol, est connu dans l'art antérieur pour ses propriétés antibactérienne,

antiparasitaire et antiprotozoaire. Il exerce une toxicité sélective vis à vis des microorganismes anaérobies ainsi que des cellules hypoxiques. Au niveau de ces dernières, le métronidazole est réduit en dérivés capables d'altérer la structure ADN de ces cellules.

5

Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

10

De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est encore à la recherche d'un traitement efficace et sans risque pour le patient.

15

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'implication de certaines interleukines dans la rosacée, et plus particulièrement l'implication de interleukine 5, de l'interleukine 6 et de l'interleukine 10 dans la rosacée.

Une infection par *Demodex folliculorum* déclenche une réponse immunitaire humorale.

20

La réponse immunitaire humorale implique une activation des cellules T auxiliaires de type 2 (Th2). La différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 est induite par l'interleukine 6. Les cellules Th2 produisent alors l'interleukine 4, l'interleukine 5 et l'interleukine 10, qui stimulent l'activation des cellules B et la production d'anticorps.

25

L'interleukine 5 (IL-5), également appelée "eosinophil colony stimulating factor", est sécrétée par les lymphocytes T. Elle peut être classée parmi les facteurs de croissance de type hématopoïétique car elle stimule la croissance, la différenciation et l'activité des éosinophiles qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections parasitaires. L'interleukine 5 agit également sur les éosinophiles comme un agent chimiotactique. L'IL-5 induit la prolifération des lymphocytes B et leur sécrétion d'immunoglobulines.

30

L'interleukine 6 (IL-6), aussi appelée "hepatocyte stimulating factor", "hybridoma growth factor" ou "B cell stimulating factor", est une glycoprotéine sécrétée notamment par les cellules T, les monocytes et les fibroblastes. Elle stimule la croissance et la

différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et augmente la génération des plaquettes. Elle provoque, par activation des hépatocytes, la sécrétion des protéines de l'inflammation comme le fibrinogène et la protéine C réactive. Elle a un rôle pro-inflammatoire.

5

L'interleukine 10 (IL-10) est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les mastocytes. L'IL-10 agit notamment au niveau des lymphocytes B : augmentation de la viabilité des petits lymphocytes B et augmentation de l'expression des molécules HLA de classe II. Cette interleukine est également impliquée dans la régulation de la 10 prolifération des mastocytes.

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'utilité des composés modifiant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10 dans le traitement de la 15 rosacée. Ceci a été constaté par l'utilisation du métronidazole qui a pour conséquence une modification de la sécrétion des interleukines, et plus particulièrement de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10. Il a également été constaté que l'utilisation du métronidazole avait pour conséquence une inhibition de la sécrétion des interleukines, et plus particulièrement de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.

20

Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement de la rosacée consistant à administrer à un sujet atteint de la rosacée, une quantité efficace d'un composé modifiant et/ou inhibant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.

25

En conséquence, l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation d'un composé, modifiant, et de façon avantageuse inhibant, la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la rosacée.

30

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé modifiant, et de façon avantageuse inhibant, la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la rosacée.

35

Plus particulièrement, la composition pharmaceutique objet de la présente invention est une composition dermatologique, pour application topique sur la peau.

Par traitement de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou 5 la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

10 Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

15 Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

20 Suivant un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20% d'un composé tel que défini précédemment, de préférence de 0,1 à 2% dudit composé, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% dudit composé exprimé en poids par rapport au poids total de la composition.

25 Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation d'un composé capable de modifier et/ou d'inhiber la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés, des composés qui se distinguent dudit composé par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements chimiques.

30

L'invention se rapporte également à un procédé d'identification d'un composé inhibiteur de la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10 :

35 a) Mise en contact du composé à tester avec les cellules mononucléaires de sang périphérique prétraitées à la Concavaline A ;

- b) Récupération du surnageant de culture ;
- c) Mesure de la quantité d'IL-5, IL-6 et IL-10 produits ;
- d) Sélection desdits composés pour lesquels une inhibition de la production d'IL-5, IL-6 et IL-10 est mesurée dans l'échantillon traité de l'étape a) par rapport à la valeur 5 contrôle obtenue avec les cellules non mises en contact avec le composé à tester.

Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre un composé tel que défini précédemment, au moins un autre agent thérapeutique susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, 10 on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

15

Selon un mode particulier de mise en œuvre de l'invention, le composé modifiant la sécrétion d'au moins une interleukine n'est pas le métronidazole. Selon un autre mode particulier de mise en œuvre de l'invention, la composition de la présente invention contient en outre du métronidazole.

20

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique, compatible avec le composé tel que défini précédemment. On peut citer notamment des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou 25 d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénérants, des gélifiants.

30

Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement 35 pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

On peut citer comme exemples d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

5

On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

10 On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénérants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 0,6 à 3% en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les 15 agents propénérants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipéargonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

20 Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %.

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme 25 de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro 30 émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, dans lequel on additionne le composé tel que défini précédemment dissout dans une 35 petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution du composé tel que défini précédemment dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

- 5 A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :
- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
 - 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif ;
 - 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénétrant ;
- 10 - 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,1 à 2% du composé tel que défini précédemment ;
et une phase aqueuse comprenant un gélifiant, et de l'eau.

La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme
15 d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Néris-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de
20 Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en
25 poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société
30 Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat
35 comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate)

(SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 5 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant le composé tel que défini précédemment dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosoique.
10

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples ci-après concernant l'activité du métronidazole comme composé inhibant et/ou modifiant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.
15

Exemple 1 : Mesure de la sécrétion des interleukines

Matériels et méthodes

La mesure de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10 a été réalisée sur des cellules mononucléaires de sang périphériques (PBMC) selon la méthode utilisée par Endo (Endo et al., 1993, Int Arch Allergy Immunol, vol.101, pages 425-430). Les PBMC sont isolées à partir de sang veineux périphérique traité à l'héparine, séparées par centrifugation en gradient de densité et suspendues dans du milieu RPMI 1640. Pour stimuler la sécrétion des interleukines, les PBMC sont cultivées en présence de Concavalin A à 20 µg/ml. Puis les cellules sont incubées pendant 48h à 37°C en présence de métronidazole. Le surnageant de culture est alors récupéré et utilisé pour tester le niveau de sécrétion des interleukines. Les productions d'IL-5, d'IL-6 et d'IL-10 sont quantifiées à l'aide de kits enzymatiques d'immuno-essai (R&D System). Les tests sont réalisés en dupliqué selon les recommandations du fabricant. Les résultats (tableau 1) sont exprimés en pourcentage de valeur contrôle et en pourcentage de variation de valeurs contrôle.
25
30

Les productions d'IL-5, d'IL-6 et d'IL-10 par les PBMC sont étudiées en présence de métronidazole à 10 µM.
35

Tableau 1

	Métronidazole (μ M)	% de valeur contrôle (+/- SD)
Sécrétion IL-5	10	73,7 +/- 3,5
Sécrétion IL-6	10	69,2 +/- 7,1
Sécrétion IL-10	10	76,6 +/- 7,8

Le métronidazole inhibe donc la sécrétion de l'interleukine-5, de l'interleukine-6 et de
5 l'interleukine-10.

REVENDICATIONS

- 1) Utilisation d'un composé modifiant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10, à l'exception du metronidazole, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.
5
- 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé modifie la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.
10
- 3) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé inhibe la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.
15
- 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, caractérisée en ce que ledit composé inhibe la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.
- 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.
20
- 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.
25
- 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.
- 8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.
30
- 9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.
35

REVENDICATIONS

- 1) Utilisation d'un composé inhibant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10, à l'exception du metronidazole, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.
5
- 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé inhibe la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-10.
- 3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.
15
- 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.
- 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.
20
- 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.
- 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.
25
- 8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.
- 9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite composition contient 0,0001 à 20% en poids dudit composé, de préférence de 0,1 à 2% en poids dudit composé, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids dudit composé.
30

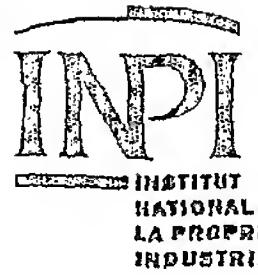
10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que ladite composition contient 0,0001 à 20% en poids dudit composé, de préférence de 0,1 à 2% en poids dudit composé, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids dudit composé.

12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

13) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénérants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.

- 10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que
la dite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des
antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des
antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des
5 rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des
antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits
immunosuppresseurs ou antiprolifératifs.
- 11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce
que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des
10 antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des
humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des
parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des
vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés
15 autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents
propénérants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1... / 1...
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	OA04085/BN/CB	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0401718	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un composé modifiant la sécrétion de l'interleukine 5, de l'interleukine 6 et/ou de l'interleukine 10 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.		
LE(S) DEMANDEUR(S) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT,S.N.C. 635,route des Lucioles Quartier des Clausonnes 06560 VALBONNE SOPHIA ANTIPOLIS France		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» Si il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom	DOLFI	
Prénoms	Fabrizio	
Adresse	Rue	11 - 1 les hauts de veyriere
	Code postal et ville	06560 VALBONNE
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom	SAFONOVA	
Prénoms	Irina	
Adresse	Rue	44, boulevard Henri Sappia
	Code postal et ville	06100 NICE
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
12 Mars 2004		
Christophe ANDRAI		

